

症例報告

Degradable starch microspheres 併用肝動注化学塞栓療法と肝動注化学療法による術前治療により切除が可能となった胃癌同時性肝転移の1例

奈良県立医科大学消化器・総合外科学教室, 同 薬剤部¹⁾, 平成記念病院外科²⁾

松本 壮平 高 濟峯 上野 正鬨 若月 幸平
榎本 浩士 樋野 光生¹⁾ 西和田 敬²⁾ 上野 正義²⁾
鶴井 裕和²⁾ 中島 祥介

胃癌同時性肝転移は腹膜播種などを伴うことが多く予後不良で、確立された有効な治療法はない。今回、degradable starch microspheres (以下, DSM) を用いた肝動注化学塞栓療法と5-FU, CDDPによる肝動注化学療法を行い切除可能となった胃癌同時性肝転移の1例を経験した。症例は67歳の男性で、全身倦怠感を主訴に近医を受診し、精査の結果、胃癌および同時性肝転移と診断された。17cm大の巨大な肝転移巣を切除不能と判断し、肝動注化学塞栓療法と肝動注化学療法を行った。これらの治療が奏効し手術可能となったため、幽門側胃切除術および肝左3区域切除術を施行した。患者は術後18か月現在生存中である。DSM併用肝動注化学塞栓療法と肝動注化学療法は切除不能な胃癌肝転移に対して有効な治療法となる可能性が示唆された。

はじめに

胃癌の同時性肝転移症例は発見時に腹膜播種を伴うものも多く、その予後は不良である。手術、全身化学療法、肝動注化学療法などが施行されてきたが、いまだ治療法は確立されていない。今回、我々は術前に短時間作用型の塞栓物質 degradable starch microspheres (以下, DSM) を用いた肝動脈化学塞栓療法(以下, TACE)と肝動注化学療法を行い治癒切除が可能になった胃癌の同時性肝転移症例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳、男性

主訴：全身倦怠感

家族歴：特記事項なし。

既往歴：55歳時ネフローゼ候群。

現病歴：平成17年2月初旬より全身倦怠感、両側下腿浮腫が出現し徐々に増悪するため、4月下旬近医を受診し腹部エコーにて肝腫瘤を指摘され

精査加療目的で近医に入院した。精査の結果、肝転移を有する胃癌と診断したが、根治手術不能と判断した。肝転移が予後を規定すると考え肝動注化学療法とTACEを行うこととした。6月中旬に肝動注リザーバーを留置した。この際、カテーテルの先端は右胃大網動脈とし、固有肝動脈に側孔をあけて薬液が肝臓にも流入するようにした。6月中旬より7月中旬にまで5-FU 500mg/日およびCDDP 10mg/日の動注化学療法を5日間投与2日間休薬で4回施行した。7月下旬よりTACEとしてepirubicin (以下, EPIR) 50mg, mitomycin C (以下, MMC) 4mg, 5-fluorouracil (以下, 5-FU) 500mg および DSM 1,200mg の投与を毎月1回3回施行した。8月中旬には胃十二指腸動脈動脈瘤を形成したため、コイルングを行った。8月下旬に退院し、以後外来でTACEおよび5-FU 500mg/週の動注化学療法を行っていた。一旦、原発巣、肝転移巣ともにPRとなり治療前に2,408.2ng/mlであったCEA値も4.2ng/mlになっていたが、11月には腫瘍マーカーが9.7ng/mlに再上昇し (Fig. 1)、肝転移巣も縮小して切除可能と判

<2008年2月20日受理>別刷請求先：松本 壮平
〒634-8522 橿原市四条町840 奈良県立医科大学消化器総合外科学教室

Fig. 1 Change of CEA level and clinical course. IAC : intraarterial chemotherapy.

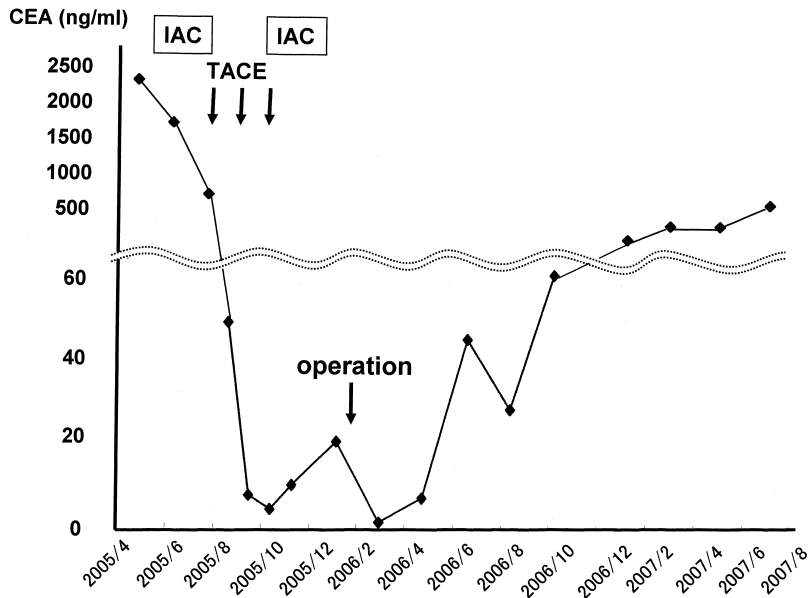
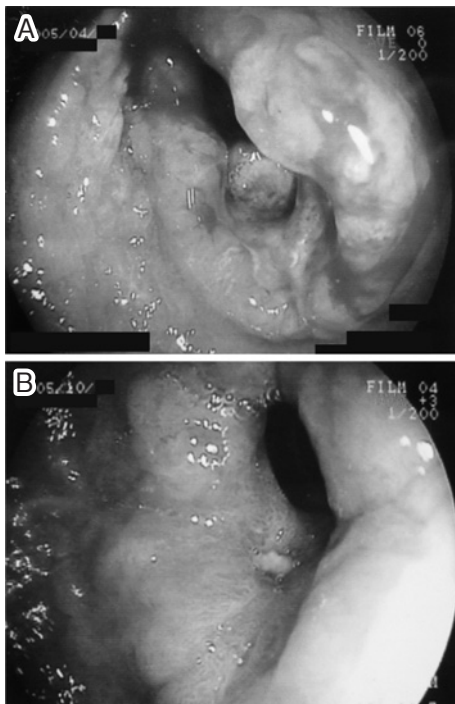


Fig. 2 Upper GI endoscopy revealed a type-3 gastric cancer located in the antrum of the stomach (A), and a scar-like lesion after chemotherapy (B).



断されたため、原発巣と肝転移巣の同時切除を行う目的に11月中旬に当科を紹介受診し、12月下旬に入院となった。

入院時現症：身長157cm、体重59kg。眼結膜に貧血、黄染を認めず。表在リンパ節は触知しなかった。胸部は打聴診上、特に異常を認めず。腹部は平坦、軟で肝、脾、腎臓、腫瘍を触知せず。直腸診で異常を認めなかった。

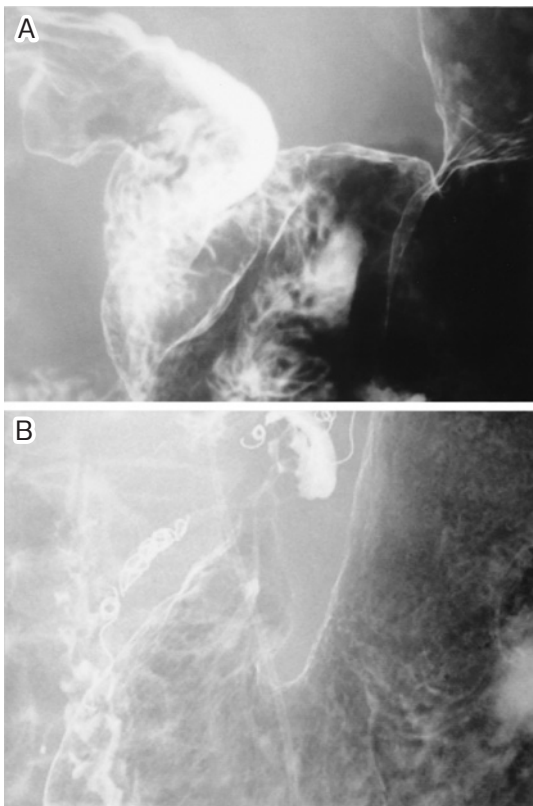
入院時検査所見：血液検査では特に異常を認めず。術直前のCEAは19.8ng/mlであった。

上部消化管内視鏡検査：幽門前庭部大彎側に深い潰瘍を伴う3型の胃癌を認めた(Fig. 2A)。肝動注化学療法、TACEにより潰瘍は改善し原発巣は縮小した(Fig. 2B)。

上部消化管造影検査：幽門前庭部を中心に狭窄像を認めた(Fig. 3A)。術前治療により狭窄は改善した(Fig. 3B)。

腹部造影CT：肝右葉前区域から左葉内側区域を首座とする直径17cm大の腫瘍を認めた。肝部下大静脈は腫瘍により圧排を受けており、右肝静脈根部への腫瘍浸潤を認めたため切除不能であった(Fig. 4A)。肝動注化学療法とTACEにより腫

Fig. 3 Barium study showed a irregular shaped ulceration in greater curvature (A), disappeared the ulceration after chemotherapy (B).



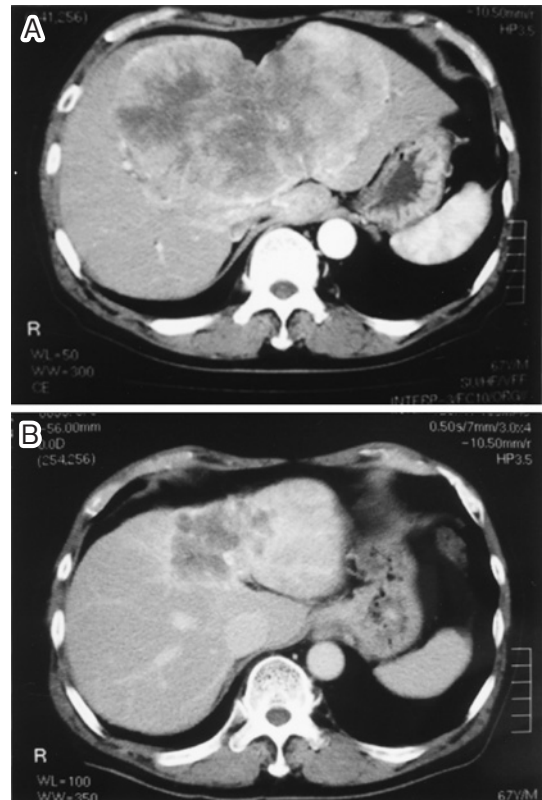
瘍は縮小し直径7cm大となり、右肝静脈と腫瘍の間にサージカルマージンを確保することが可能となったため (Fig. 4B), 肝切除可能と判断した。

腹部血管造影検査：腫瘍の栄養血管は右肝動脈 (A5+A8) と左肝動脈および右肝動脈分岐の A4 と A6 の一部と考えられた (Fig. 5)。

手術所見：平成 18 年 1 月上旬に幽門側胃切除術, D2 郭清, B-I 再建, および肝左 3 区域切除術を施行した。胃癌は幽門前庭部に存在し, 化学療法の影響で癒痕化していた。肝転移巣は内側区域から前区域を中心に存在し, 直径 70mm 大であった。切除予定の左 3 区域は萎縮が著明であった。明らかなリンパ節転移, 腹膜播種性転移は認めなかった。

切除標本：幽門前庭部の腫瘍は直径 30×30mm

Fig. 4 Computed tomography shows a low density large tumor with peripheral contrast enhancement occupying the medial, lateral and anterior segments of the liver before chemotherapy (A). The tumor markedly reduced in size after TACE and hepaticarterial infusion chemotherapy (B).

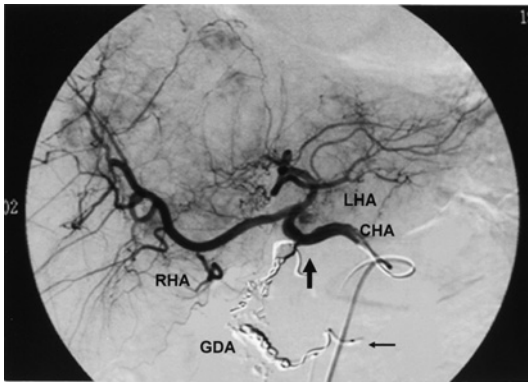


大であり, 陥凹を伴い癒痕化していた (Fig. 6A)。肝転移巣は 70×50×35mm の白色調の硬い腫瘍を認めた (Fig. 7A)。

病理組織学的検査所見：H-E 染色で胃癌は不明瞭な管腔形成を示し, 筋層を越え漿膜下層に達していた (Fig. 6B)。病理組織学的診断の結果は tub2, ss, int, INFβ, ly1, v3 であった。転移巣は肝実質内に著明な硝子化がみられ石灰化, 炎症細胞浸潤が見られた (Fig. 7B)。化学療法の組織学的効果判定基準では Grade 2 であった。

治療経過：術後胆汁漏を来したが, 保存的に軽快し他に合併症なく術後 69 病日に退院した。術後 18 か月現在残肝再発があり, 外来にて化学療法を

Fig. 5 Hepaticarteriography before chemotherapy reveals a hypervascular tumor stain in the medial and lateral segment of the liver. The hepatic infusion catheter was inserted from the right femoral artery and proceeded to the celiac artery. The tip of the catheter (thin arrow) was inserted to the rt-gastroepiploic artery to prevent dislocation and coiled GDA. The thick arrow shows the side hall of the catheter for infusion to the hepatic artery. CHA : common hepatic artery, RHA : right hepatic artery, LHA : left hepatic artery, GDA : gastroduodenal artery.

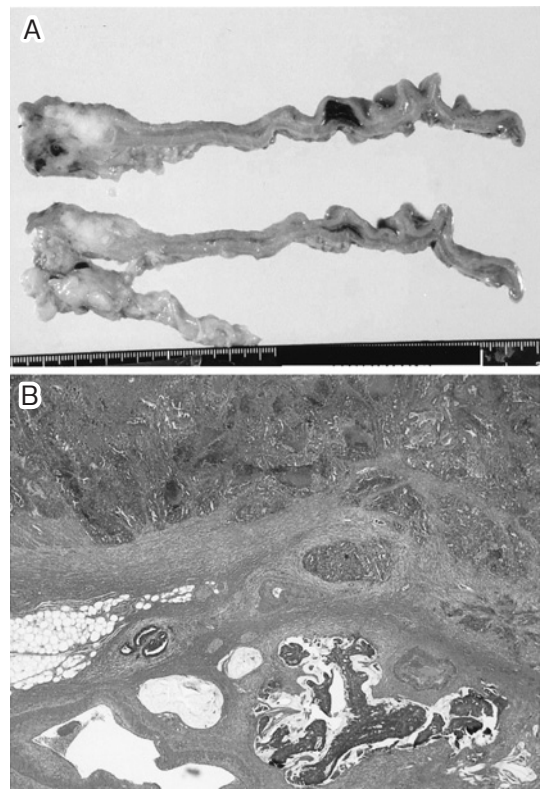


行っている。

考 察

肝転移を伴う胃癌の多くは多発肝転移巣や広範なりリンパ節転移および腹膜播種を伴っていることが多くさまざまな治療に対し抵抗性であることが多い。しかし、胃癌肝転移症例でも他に制御不能な因子がなく、原発巣が治癒切除可能な場合には肝転移が予後規定因子となる。近年の報告では肝切除症例の5年生存率は18~38%と報告され^{1)~3)}、予後も向上してきており、肝転移個数が少数で切除により根治度Bが得られる場合は、積極的に肝切除を行ってよいと考えられている。しかし、発見時の腫瘍の広がりが高くで切除可能であった胃癌肝転移症例に術前化学療法を行ったのち肝切除に持ち込んだ症例の報告は少ない。医学中央雑誌で「胃癌」、「肝転移」、「肝動注化学療法」をキーワードに1983年から2007年まで検索したところ198件の報告があり、このうち術前治療を行い肝切除しえた症例は自験例を含め10例とまれ

Fig. 6 Macroscopic finding of the resected stomach (A), and microscopic finding showed viable cancer cells in the subserosal layer (B).



であった。その内訳を Table 1 に示す^{4)~11)}。単発のものが6例であり、腫瘍径は自験例が最大であった。また、自験例のようにDSMを用いた化学療法が5例に行われていた。

胃癌肝転移に対する肝動注化学療法では5-FU, CDDP, MMC, ADMなどが使用されることが多いが、単剤では奏効率は低く、これらの組み合わせによる多剤併用療法が用いられている⁵⁾。しかし、いまだに長期成績に関するまとまった報告はなく、その奏効率は26~73%と報告されている^{12)~14)}。

一方、転移性肝癌においては、肝動注化学療法を行うことはあるがhypovascularであることが多い肝転移巣に対してTACEはあまり行われていない。近年、開発されたDSMは平均粒子径が45 μ mのデンプン粒子で肝動脈内に注入すると塞

Fig. 7 Macroscopic finding of the resected liver tumor (A), and microscopic finding showed hyalinization (B).

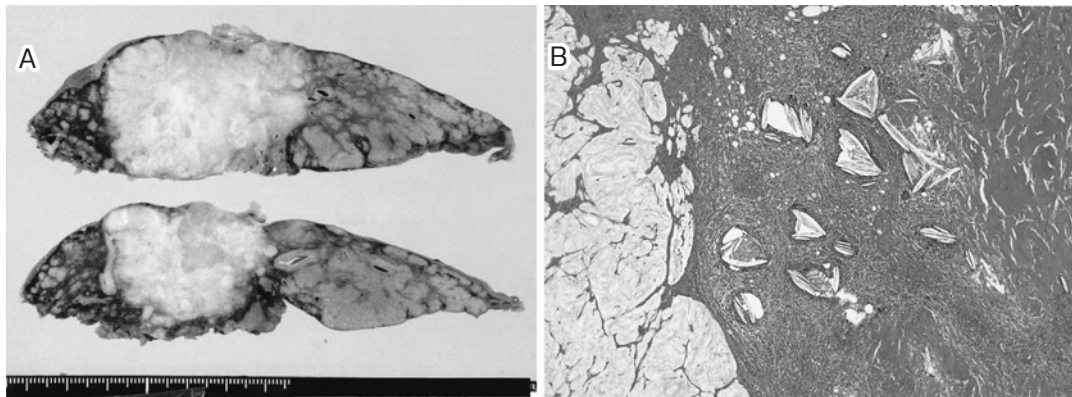


Table 1 Reported cases of resected liver metastasis of gastric cancer with neoadjuvant intra-arterial chemotherapy

Case	Author	Year	Age	Sex	Number of tumors	Size (cm)	Chemotherapy	Operation for liver
1	Kobayashi ⁴⁾	2000	56	F	Multiple	ND	DSM + MMC	rt-hepatectomy + S2 subsegmentectomy
2	Kishibuchi ⁵⁾	2000	61	F	1	9	DSM + MMC + CDDP	lt-medial segmentectomy
3	Suzuki ⁶⁾	2000	49	M	1	8	TAE (Adriamycin + lipiodol)	rt-hepatectomy
4	Tamauchi ⁷⁾	2003	72	M	1	4	MMC + CDDP + Epi	rt-hepatectomy
5	Noge ⁸⁾	2003	70	M	1	8	CDDP + 5-FU	lt-medial segmentectomy, hilar bile duct resection
6	Sanada ⁹⁾	2003	68	F	1	12	CDDP + 5-FU	rt-trisegmentectomy
7	Ihaya ¹⁰⁾	2004	58	F	Multiple	ND	DSM + Epi + MMC	partial resection
8	Ihaya ¹⁰⁾	2004	53	M	Multiple	ND	DSM + Epi + MMC	rt-anterior segmentectomy
9	Umekita ¹¹⁾	2004	49	M	Multiple	ND	ND	extended lt-lobectomy
10	Our case		68	M	1	17	DSM + Epi + MMC + 5-FU, CDDP + 5-FU	lt-trisegmentectomy

ND : not described

栓が形成され、血流の遮断が起こる¹⁵⁾。しかし、血中アミラーゼによって分解されるため、血流の再開が起こるといった特徴を持つ¹⁶⁾。半減期は約30分であり、DSMを用いたTACEは一過性に肝血流を低下させることで血流による抗癌剤の希釈を少なくし、抗癌剤を長時間腫瘍局所に停留させる、阻血による血管壁の透過性亢進により腫瘍内抗癌剤濃度を上昇させるなどの抗癌剤の効果を増強するとされている。その奏効率は大腸癌肝転移で40.7%、胃癌肝転移では68.8%と報告されている¹⁷⁾。

近年、胃癌に対する全身化学療法ではTS-1がもっとも多く使用されており、単剤では30～

42.9%¹⁸⁾¹⁹⁾、CDDPの併用で50%と報告されている²⁰⁾²¹⁾。今回の症例では奏効率が高いこと、肝転移巣が大きく予後規定因子は肝転移巣の制御であると考えられたため、DSM-TACEと肝動注による治療を選択し、巨大肝転移巣を縮小させ手術を行うことができた。

自験例のように診断時に非常に大きい同時性肝転移を有して手術不能と判断された症例に化学療法を行って治癒切除を行いえた報告は少なく貴重な症例であると思われた。

また、リザーバーを留置した動注化学療法により肝転移巣だけではなく原発巣の胃病変にも効果があったことは興味深い結果であった。これは、

薬剤が右胃動脈から原発巣に流入した結果と考えられた。今回の治療経過では TACE および肝動注化学療法により腫瘍の縮小が得られ、腫瘍マーカーも低下した (Fig. 1)。しかし、これらの治療に抵抗性を示した時点で手術を再度検討し、原発巣と転移巣が同時に切除可能であった。本症例のように診断時手術不能で、化学療法を行っている症例でも手術を念頭におき、もし可能となれば、時期を逃がさずに手術に踏み切ることも重要ではないかと考えられた。

胃癌肝転移はさまざまな治療に抵抗し予後不良な疾患ではあるが、今回、我々が用いた DSM による TACE、動注化学療法や手術を含めた集学的治療が有効な治療手段となりうることが示唆された。

文 献

- 1) Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J et al : Surgical resection of liver metastases of gastric cancer : an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* **133** : 507—511, 2003
- 2) Okano K, Maeba T, Ishimura K et al : Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* **235** : 86—91, 2002
- 3) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H et al : Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. *Am J Surg* **181** : 279—283, 2001
- 4) 小林照忠, 田中洋一, 坂本裕彦ほか : DSM 併用肝動注化学療法の著効後に根治切除を行った多発肝転移を伴う AFP 産生胃癌の 1 例. *日臨外会誌* **61** : 545, 2000
- 5) 岸渕正典, 柳生俊夫, 山崎 誠ほか : Degradable starch microspheres 併用肝動注化学塞栓療法により腫瘍が縮小し肝切除した胃癌肝転移の 1 例. *日消外会誌* **33** : 615—619, 2000
- 6) 鈴木 玲, 柴田 高, 新居延高宏ほか : 集学的治療にて長期生存した胃癌肝転移 3 症例の検討. *癌と化療* **27** : 1997—2000, 2000
- 7) 玉内登志雄, 成田久仁夫, 岡本哲也ほか : 胃癌肝転移に対する肝切除術 術後 8 年生存例. *袋井市民病研誌* **12** : 2—7, 2003
- 8) 野家 環, 前間 篤, 奈良智之ほか : 切除+肝動注が奏効した胃癌術後巨大単発性肝転移の 2 例. *日臨外会誌* **64** : 716, 2003
- 9) 眞田雄市, 棚田 稔, 高嶋成光 : 外科的切除が有効であった巨大な胃癌異時性肝転移の 1 例. *癌の臨* **50** : 215—221, 2004
- 10) 井俣孝司, 大川智久 : DSM 動注化学療法が奏効し切除し得た胃癌肝転移の 2 例. *Radiol Fronti* **7** : 150—152, 2004
- 11) 梅北信孝, 井上 暁, 大久保貴生ほか : 肝動注療法後の胃癌多発性肝転移に対する 3 主肝静脈を合併切除する拡大左葉切除の 1 例. *日消外会誌* **37** : 1135, 2004
- 12) 竹野 淳, 藤谷和正, 辻利政ほか : 胃癌肝転移に対する動注化学療法の検討. *癌と化療* **30** : 1631—1634, 2003
- 13) Arai Y, Endo T, Sone Y et al : Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system. *Cancer Chemother Pharmacol* **31** (Suppl) : S99—102, 1992
- 14) 梨本 篤, 土屋嘉昭, 佐々木壽英ほか : 胃癌肝転移に対する埋め込み式リザーバーを用いた動注化学療法. *癌と化療* **25** : 1402—1405, 1998
- 15) 浅原新吾, 猪狩功遺, 亀井 明ほか : Degradable starch microspheres (DSM) 併用肝動脈化学塞栓療法 (DSM-TACE) が著効した, 下大静脈および門脈腫瘍塞栓をともなうびまん型肝細胞癌の 1 例. *日消誌* **101** : 1332—1339, 2004
- 16) 田口鉄男, 近藤元治, 谷川久一 : 転移性肝癌に対する Mitomycin C 動注療法と PJ-203 (Degradable Starch Microspheres) 併用 Mitomycin C 動注療法との比較臨床試験. *癌と化療* **20** : 2027—2035, 1993
- 17) 田口鉄男, 谷川久一, 佐野開三 : PJ-203 (Degradable Starch Microspheres) 併用肝動注療法の転移性肝癌に対する多施設共同第 2 相試験. *癌と化療* **20** : 2015—2025, 1993
- 18) Takahashi I, Kakeji Y, Emi Y et al : S-1 in the treatment of advanced and recurrent gastric cancer : current state and future prospects. *Gastric Cancer* **6** (Suppl 1) : 28—33, 2003
- 19) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al : Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* **58** : 191—197, 2000
- 20) Tsujitani S, Fukuda K, Kaibara N : Combination chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* **6** (Suppl 1) : 50—57, 2003
- 21) Baba H, Yamamoto M, Endo K et al : Clinical efficacy of S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* **6** (Suppl 1) : 45—49, 2003

A Case of Liver Metastasis from Gastric Cancer Responsive to Intra-arterial Chemoembolization with Degradable Starch Microspheres, allowing Distal Gastrectomy and Left Trisegmentectomy of the Liver

Sohei Matsumoto, Saiho Ko, Masato Ueno, Kohei Wakatsuki,
Koji Enomoto, Mitsuo Hino¹⁾, Takashi Nishiwada²⁾, Masayoshi Ueno²⁾,
Yoshikazu Tsurui²⁾ and Yoshiyuki Nakajima

Department of Surgery and Department of Hospital Pharmacy¹⁾, Nara Medical University

Department of Surgery, Heisei Memorial Hospital²⁾

The prognosis of liver metastasis from gastric cancer is dismal and no effective therapy exists. We report such a case treated by intra-arterial chemoembolization using degradable starch microspheres (DSM) and intraarterial chemotherapy enabling distal gastrectomy and left trisegmentectomy of the liver. A 67-year-old man seen for general fatigue was found in upper GI endoscopy to have type 3 gastric cancer of the gastric antrum, abdominal CT showed a large metastatic tumor of the liver, invading the right hepatic vein, making curative resection difficult. Intrahepatic arterial chemoembolization using DSM and intraarterial chemotherapy was performed the liver tumor markedly reduced, enabling distal gastrectomy and left trisegmentectomy of the liver. The patient remains alive 18 months after operation. Our findings suggest that chemoembolization using DSM and intraarterial chemotherapy can be effective in the treatment of liver metastasis from gastric cancer.

Key words : gastric cancer, liver metastasis, degradable starch microspheres

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 1571—1577, 2008]

Reprint requests : Sohei Matsumoto Department of Surgery, Nara Medical University
840 Shijo-cho, Kashihara, 634-8522 JAPAN

Accepted : February 20, 2008